

Preventie van complicaties ter verbetering van de uitkomst bij oudere patiënten met een acute beroerte. Een gerandomiseerde, open, fase III, klinische trial met geblindeerde uitkomst evaluatie.

Gepubliceerd: 17-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling- Evalueren of het voorkomen van aspiratie, infecties, en koorts met metoclopramide, ceftriaxon, paracetamol, of een combinatie van deze middelen, in de eerste vier dagen na een beroerte de functionele uitkomst na 90 dagen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lichaamstemperatuuraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50714

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRECIOUS

Aandoening

- Lichaamstemperatuuraandoeningen
- Bacteriële infectieziekten
- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen

Synoniemen aandoening

beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, European Commission; Horizon 2020 programme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Beroerte, Complicaties, Preventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de score op de modified Ranking Scale (mRS) na 90 dagen (± 14 days), geanalyseerd met behulp van een multiële regressie analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten.

Na 7 dagen (± 1 dag) of bij ontslag, indien eerder:

- Infecties in de eerste 7 dagen (± 1 day; frequentie, type, en C. difficile overgroei syndroom). Infecties zullen gecategoriseerd worden zoals de infecties gediagnosticeerd worden door de behandelend arts, en infecties worden beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie, geblindeerd voor behandelarm.
- Resistentie voor 3de generatie cefalosporines in de eerste 7 dagen (± 1 dag), zoals vastgesteld gedurende reguliere zorg.
- Antibiotica gebruik gedurende de eerste 7 dagen (± 1 day), omgerekend naar 'units of defined daily doses' volgens de classificatie van de

wereldgezondheidsorganisatie 'Anatomical Therapeutic Chemical Classification

System with Defined Daily Doses Index'.

- In een subgroep van patiënten: de aanwezigheid van Extended-Spectrum

Beta-Lactamase (ESBL)-producerende bacteriëlen, gedetecteerd middels PCR in een rectaal uitstrijkje op dag 7 ($\pm$ 1 dag, of bij ontslag, indien eerder).

Na 90 dagen ($\pm$ 14 dagen):

- Sterfte

- Ongunstige functionele uitkomst, gedefinieerd als een mRS van 3 tot en met 6;

- Beperkingen, beoordeeld met een score op de Barthel Index (BI);

- Cognitieve, beoordeeld met de Montreat Cognitive Assessment (MoCa);

- Kwaliteit van leven, beoordeeld met de EuroQol 5D-5L (EQ-5D-5L);

- Tijd thuis; duur van het verblijf van de patiënt in zijn of haar eigen huis

of het huis van een familielid in de eerste 90 dagen;

- De lokatie van de patiënt gedurende de eerste 90 dagen ($\pm$ 14 days):

ziekenhuis, revalidatiecentrum, chronisch verpleeghuis, thuis;

- 'Severe adverse events' in de eerste 7 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar krijgen 1.3 miljoen Europeanen een eerste beroerte. Een vijfde tot een derde deel van de patiënten met een beroerte overlijdt in de eerste maand na de beroerte, en een derde deel blijft functioneel afhankelijk van anderen. De jaarlijkse kosten van beroerte-gerelateerde zorg in Europa worden geschat op 64,1 miljard. De incidentie van beroerte stijgt haast exponentieel met de leeftijd en de persoonlijke, sociale en economische gevolgen van beroerte

worden voornamelijk veroorzaakt door het optreden van een beroerte bij oudere patiënten. Oudere patiënten hebben ook het grootste risico op het ontwikkelen van complicaties na een beroerte, zoals infecties en koorts. Deze complicaties zijn sterk en onafhankelijk geassocieerd met een hoger risico op sterfte of functionele afhankelijkheid. Het risico op het ontwikkelen van deze complicaties kan gereduceerd worden met simpele, veilige en goedkope maatregelen, zoals metoclopramide, ceftriaxon en paracetamol voor het ontwikkelen van infecties, koorts en dysfagie, respectievelijk. Het is echter onzeker of deze maatregelen ook de functionele uitkomst verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Evalueren of het voorkomen van aspiratie, infecties, en koorts met metoclopramide, ceftriaxon, paracetamol, of een combinatie van deze middelen, in de eerste vier dagen na een beroerte de functionele uitkomst na 90 dagen verbetert bij oudere patiënten met een acute beroerte.

Secundair doelstellingen

- Evalueren van het effect van de preventie van infecties en koorts in de eerste dagen na een beroerte met metoclopramide, ceftriaxon, paracetamol, of een combinatie van deze middelen, op de volgende uitkomsten na 90 dagen: sterfte, sterfte of afhankelijkheid, kwaliteit van leven, cognitie, en kosten.

- Detecteren van specifieke populaties, op basis van leeftijd, geslacht, ernst van de beroerte, lichaamstemperatuur, co-morbiditeiten en geografische lokatie, waarin de voorgestelde behandelingen voornamelijk effectief, of juist niet effectief, zijn.

- Evalueren van het effect van profylactische behandeling met ceftriaxon op het voorkomen van antibiotische resistentie en het optreden van infecties met *Clostridium difficile*.

Onderzoeksopzet

Een internationale, multicentrische, multifactoriele, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label klinische trial met geblindeerde uitkomst evaluatie met metoclopramide, ceftriaxon, paracetamol, of een combinatie van deze middelen, bij 3800 oudere patiënten met een acuut herseninfarct of acute hersenbloeding. De trial zal worden uitgevoerd volgens de ICH-GCP principes, de aangepaste verklaring van Helsinki uit 2013, en nationale en internationale regelingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten kunnen willekeurig toegewezen worden volgens een 2*2*2 factorieel design aan elke mogelijke combinatie van oraal, rectaal of intraveneus metoclopramide (10mg driemaaldaags), intraveneus ceftriaxon (2000mg eenmaaldaags), oraal, rectaal of

intraveneus paracetamol (1000mg viermaaldaagd), of reguliere zorg. Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierinsufficiëntie of bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie wordt de dosering van metoclopramide aangepast naar driemaal daags 5mg en bij patiënt met eindstadium nierfalen naar driemaal daags 2,5mg. De behandeling wordt binnen 24 uur na het ontstaan van de symptomen van de beroerte gestart en gecontinueerd gedurende vier dagen, tot volledig herstel of tot ontslag uit het ziekenhuis. Toewijzing vindt plaats op basis van minimalisatie met behulp van een online toewijzingssysteem. Onderzoekers hebben de mogelijkheid om een specifieke randomisatie optie te censureren bij een specifieke patiënt voordat de randomisatie plaatsvindt, zoals in het geval van een allergie voor een van de medicijnen.

Inschatting van belasting en risico

Ongeveer de helft van de patiënten ontwikkelt complicaties na het doormaken van een beroerte, inclusief infecties en koorts. Een hogere leeftijd, pre-existente co-morbiditeiten en een ernstige beroerte verhogen het risico op het ontwikkelen van deze complicaties. Deze complicaties zijn geassocieerd met een slechter functioneel herstel, een langere ziekenhuisopname en met een toegenomen risico op sterfte of functionele afhankelijkheid. Voorgaande studies hebben de suggestie gewekt dat het voorkomen van deze complicaties de klinische uitkomst na een beroerte kan verbeteren. De medicijnen die gebruikt worden in PRECIOUS worden reeds decennia gebruikt bij patiënten met een acute beroerte om complicaties te behandelen, zoals misselijkheid en braken (metoclopramide), infecties (ceftriaxon) en koorts (paracetamol). Ernstige bijwerkingen van deze medicijnen zijn zeldzaam. Het gebruik van deze medicijnen in vorige studies was veilig en niet geassocieerd met een hogere prevalentie van 'serious adverse events'. Gezien enerzijds het potentiële voordeel van de preventie van complicaties voor de geïncludeerde patiënten, toekomstige patiënten, zorgverleners en de maatschappij, en anderzijds het beperkte risico van de studie voor geïncludeerde patiënten, slaat de balans van baten en risico's sterk uit ten gunste van het uitvoeren van de klinische trial.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Een klinische diagnose van een acuut herseninfarct of acute hersenbloeding, bevestigd met een CT- of MRI-scan. Een normale CT-scan is compatibel met een herseninfarct;
2. Een score op de 'National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)' van minstens 6, wat overeenkomt met een matig-ernstige tot ernstige beroerte;
3. Een leeftijd van 66 jaar of ouder;
4. De mogelijkheid om de behandeling binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten te starten;
5. Getekende 'Informed Consent'

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een actieve infectie waarvoor antibiotica vereist zijn volgens de behandelend arts;
2. Een mRS (modified Rankin Scale) voor de beroerte van minstens 4;

3. Overlijden is onafwendbaar ten tijde van de klinische beoordeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-04-2016
Aantal proefpersonen:	740
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alle bestaande merken
Generieke naam:	Ceftriaxon
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alle bestaande merken
Generieke naam:	Metoclopramide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alle bestaande merken
Generieke naam:	Paracetamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-003179-32-NL
ISRCTN	ISRCTN82217627
CCMO	NL54304.041.15